

麻醉薬による膜の異常相転移の固溶体理論

佐賀医科大学物理 一ノ瀬浩幸、末崎幸生、情報数理 竹生政資

麻醉薬は脂質膜の固相から液相への主相転移温度を下げ、この度合が麻醉効果と強い相関があることが解っている。このことはモル凝固点降下の式で説明できる。ところがエタノールなどは膜の相転移温度を下げるだけであるが、ある種の麻醉薬（ハロセンなど）は転移温度を下げるだけでなく、転移の温度幅を広げ、さらにその広がり方が非対称であるという謎があった（図1）。この現象を二成分系の固溶体理論を用いて、膜脂質が溶媒水に対して非常に少なく、また麻醉薬が脂質よりさらに少ない領域において説明する。

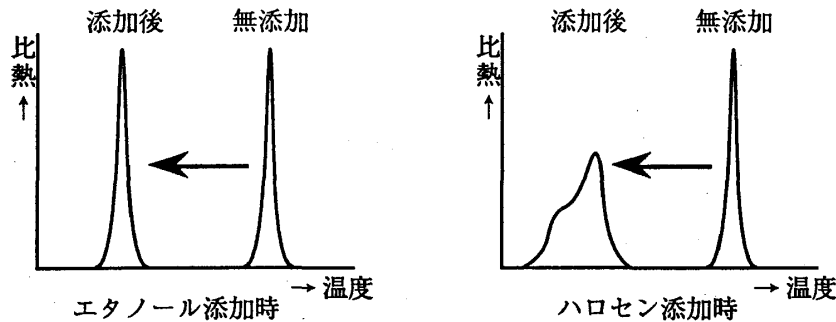


図1

脂質膜に麻醉薬を添加したときの転移温度の変化はモル凝固点降下の式を拡張した次の式で表わされる。

$$T_{\gamma} = T_m - \frac{R T_m^2}{\Delta H} (1 - \kappa) x_{af} \quad (1)$$

ここで T_m は膜の転移温度、 T_{γ} は膜の固液共存相での融解率 γ のときの温度、 x_{af} は液相膜中の麻醉薬分子のモル分率、 κ は膜中の麻醉薬の液相と固相への分配比、 R は気体定数、 ΔH は膜の融解の潜熱である。 N_w を溶媒水の分子数、 N_p を脂質分子数、 N_a を麻醉薬分子数、 N_{aw} を溶媒水中の麻醉薬分子数、 N_{am} を膜中の麻醉薬分子数、 N_{ag} を膜の固相中の麻醉薬分子数、 N_{af} を膜の液相中の麻醉薬分子数とする（図2）。すなわち

$$N_a = N_{aw} + N_{am}, \quad N_{am} = N_{ag} + N_{af} \quad (2)$$

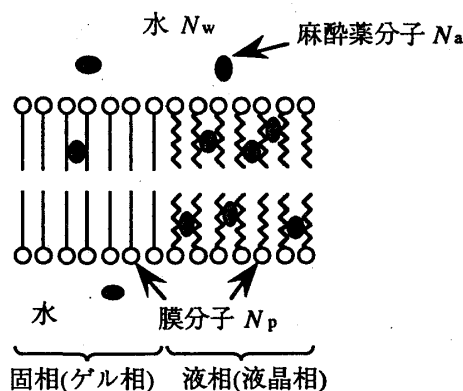


図2

今、溶媒水に対して脂質の仕込み量が少なく、さらに脂質に対して麻醉薬の仕込み量が少ない場合を考える。すなわち $N_w \gg N_p \gg N_a$ のとき、麻醉薬の、固相と液相との間の平衡と、液相と水との平衡は次のように表すことができる。

$$\kappa = \left(\frac{N_{am} - N_{af}}{(1-\gamma)N_p} \right) \left(\frac{N_p \gamma}{N_{af}} \right), \quad x_{af} = \frac{N_{af}}{N_p \gamma} = P_{af} \left(\frac{N_a - N_{am}}{N_w} \right), \quad P_{af} = \frac{N_{af}}{N_p \gamma} / \frac{N_{aw}}{N_w} = \frac{N_{af}}{N_p \gamma} \frac{N_w}{N_{aw}} \quad (3)$$

ここで P_{af} は麻酔薬の水から液相膜中への分配係数である。
従って、

$$x_{af} = \frac{x_{am}}{\kappa + \gamma(1-\kappa) + \frac{1}{P_{af} x_p}}, \quad x_{am} = \frac{N_a}{N_p}, \quad x_p = \frac{N_p}{N_w} \quad (4)$$

と表わされる。よって相転移の開始温度を T_B 、転移終了温度を T_E とすると、それぞれ次の式で書き表すことができる。

$$\Delta T_B = T_B - T_m = -\frac{R T_m^2}{\Delta H} (1-\kappa) x_{am} \frac{1}{\kappa + \frac{1}{P_{af} x_p}}, \quad \Delta T_E = T_E - T_m = -\frac{R T_m^2}{\Delta H} (1-\kappa) x_{am} \frac{1}{1 + \frac{1}{P_{af} x_p}} \quad (5)$$

今、 $P_{af} X_p = P_{af} N_p / N_w \gg 1$ の場合を考えると、(5)式は

$$\Delta T_B = -\frac{R T_m^2}{\Delta H} (\kappa^{-1} - 1) x_{am}, \quad \Delta T_E = -\frac{R T_m^2}{\Delta H} (1-\kappa) x_{am} \quad (6)$$

となる。一方、 $P_{af} X_p = \ll 1$ の場合には、

$$\Delta T_B = \Delta T_E = -\frac{R T_m^2}{\Delta H} (1-\kappa) P_{af} x_a, \quad x_a = \frac{N_a}{N_w} \quad (7)$$

となる。すなわち麻酔薬添加時の相変化を表わすと図3のようになる。

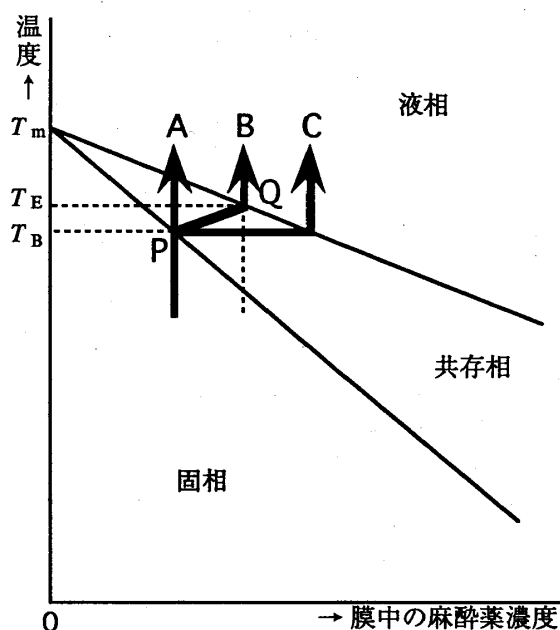


図3

$P_{af} X_p \gg 1$ の場合、相変化は温度の上昇とともに図中の $P \rightarrow A$ というパスをたどり、 $P_{af} X_p \ll 1$ の場合

P → C というパスをたどる。この相図をハロセンとエタノールの場合にあてはめてみる。まずハロセンの場合、脂質として DPPC の濃度が 13 mM のとき、 $P_{af} X_p$ の値は

$$P_{af}(1 - \kappa) \sim 2570 [4], \quad k \sim 1/3.5 \text{ (Simon et al.)}$$

$$\therefore P_{af} X_p \sim 1800 \tag{8}$$

従ってハロセンを添加した場合には図3の P → Q → B のパスをとり、転移温度の幅が広がる。一方、エタノールの場合には溶媒水に多量に溶けるので、明らかに $P_{af} X_p \ll 1$ であり、図の P → C というパスをたどり転移温度は広がらないという結果になる。

次にハロセンを添加した場合に比熱の温度プロフィールが非対称になる (図1) 理由について考える。膜の比熱 C は

$$C = \frac{\gamma \Delta H}{\partial T} = \Delta H \frac{\partial \gamma}{\partial T} \tag{9}$$

であり、従って、

$$C = R T_m^2 \frac{x_{am}}{\Delta T_m^2} \tag{10}$$

と表わされる。これを図示すると図4のようになる。

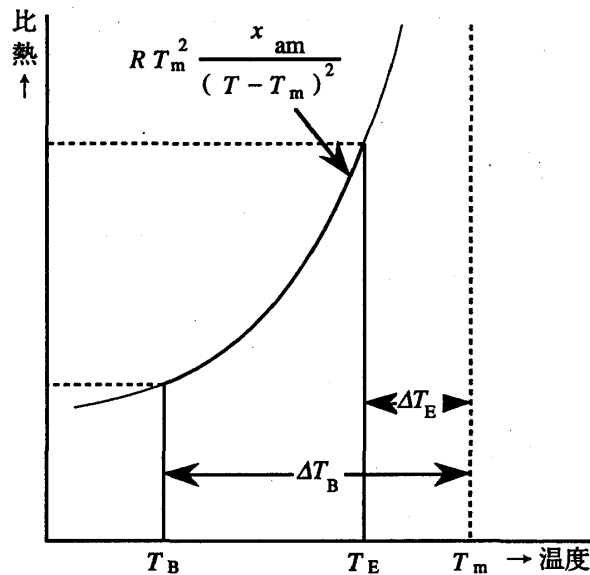


図4

このようにハロセンを添加したときの転移温度の広がり方が非対称な形をしているのは、実は理論的に予測される図4の曲線に由来するものと説明することができる。

次に溶媒水の麻醉薬についてのバッファとしての効果を確かめる。図5及び表1は DPPC 高濃度溶液中にハロセンなしと、ハロセン添加の場合の濁度測定を行った実験結果である[3]。

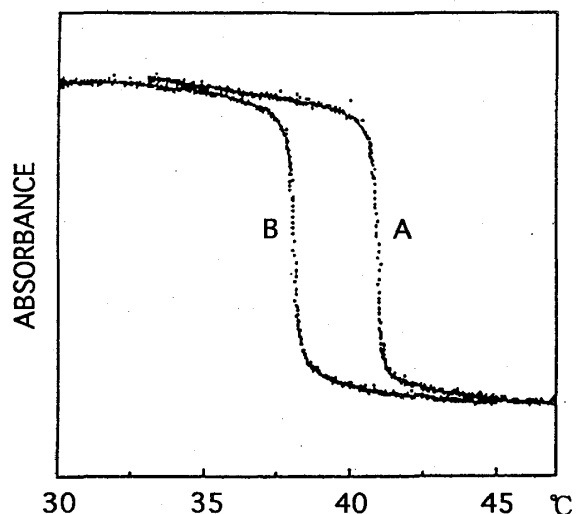


図 5

	ハロセン分圧 ($\times 10^{-2}$ atm)				
	0.00	1.24	2.39	4.44	6.24
T_{γ} (°C)	41.0 ± 0.04	40.4 ± 0.20	39.6 ± 0.14	38.6 ± 0.13	38.1 ± 0.21
半値幅 (°C)	0.19 ± 0.02	0.18 ± 0.06	0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.02

表 1

DPPC の濃度は 0.1 mM、図中の A はハロセン無しの際のデータ、B はハロセンの分圧が 6.24×10^{-2} atm におけるデータである。また表 1 はハロセン分圧がそれぞれの値において濁度測定グラフの微分をとり、その半値幅を示したものである。

表 1 からわかる通り、ハロセンの濃度をとともに DPPC の転移温度は下がっていくのに対し、その広がりの幅はほとんど変わらないことがわかる。すなわちハロセンの場合においても溶媒水の麻酔薬に対するバッファとしての効果が十分にあれば脂質の転移温度は広がらないことがわかる。

このように、麻酔薬を加えた時の膜の相転移の温度降下と温度幅の広がりを、二成分系の固溶体理論によって説明することができた。相転移に及ぼすエタノールとハロセンの効果の違いは、それぞれの膜と水への分配の割合によるものである。また相転移の温度幅の広がりに及ぼす影響は、添加麻酔薬の濃度だけでなく、脂質膜の濃度（溶媒水のバッファとしての役割）を考慮することが重要である。

今後の課題としては、麻酔薬が多量に存在する場合でも同様に、固溶体理論によって包括的に扱える理論を構築する必要がある。

参考文献

- [1] E. S. Rowe, *Molecular Pharmacology*, **22** (1982) 133-139
- [2] D. B. Mountcastle, R. L. Biltonen, and M. J. Halsey, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **75** (1978) 4906-4910
- [3] Y. Suezaki, T. Tatara, Y. Kaminoh, H. Kamaya, and I. Ueda, *Biochim. Biophys. Acta*, **1029** (1990) 143-148
- [4] A. Ambrosini, B. Dubini, L. Leone, M. G. Ponzibossi, and P. Russo, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **179** (1990) 317-334